

**Х.Х Чартакова - Андижанский  
государственный медицинский институт,  
старший преподаватель кафедры госпитальной  
терапии и эндокринологии  
А.К Чартаков-ассистент кафедры  
госпитальной терапии и эндокринологии**

## **ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ**

**Аннотация:** Сахарный диабет (СД) – заболевание, которое сопровождает человека на протяжении длительного периода времени. Наибольшая опасность СД, безусловно, связана с осложнениями, развивающимися из-за его повреждающего воздействия на сосуды, в частности, с диабетической нефропатией (ДН), которая развивается приблизительно у 20,1% пациентов с СД 1-го типа и 6,3% пациентов с СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа диабетическая нефропатия занимает третье место среди причин смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических патологий. Существует множество механизмов повреждающего действия различных факторов, которые играют ключевую роль в развитии патологии почек в условиях СД. Мы остановились на более подробном рассмотрении влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), прямого повреждающего действия гипергликемии, полиолового обмена глюкозы, а также гиперлипидемии, эндотелиального фактора роста (VEGF) и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Опираясь на знания патогенеза диабетической нефропатии, мы выделили весьма перспективные мишени для коррекции данной патологии.

**Ключевые слова:** Диабетическая нефропатия, почки, сахарный диабет,

гипергликемия, конечные продукты гликозилирования.

**Anotation:** Diabetes mellitus (DM) is a disease that accompanies a person for a long period of time. The greatest danger of diabetes is undoubtedly associated with complications that develop due to its damaging effects on blood vessels, particularly diabetic nephropathy (DN), which develops in approximately 20.1% of patients with diabetes of the 1<sup>st</sup> type and 6.3% of patients with diabetes of the 2<sup>nd</sup> type. In patients with diabetes of the 2<sup>nd</sup> type, diabetic nephropathy ranks third among causes of death after diseases of the cardiovascular system and oncological pathologies. There are many mechanisms of damaging effects of various factors that play a key role in the development of renal pathology in diabetes. We focused on a more detailed examination of the effect of renin-angiotensin-aldosterone (RAAS), direct damaging effects of hyperglycemia, polyol glucose metabolism, and hyperlipidemia, endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Based on the knowledge of the pathogenesis of diabetic nephropathy, very promising targets have been identified for the correction of this pathology.

**Key words:** Diabetic nephropathy, kidney, diabetes, hyperglycemia, final products of glycosylation.

Несмотря на имеющиеся успехи в лечении СД, в настоящее время, к большому сожалению, наблюдается рост заболеваемости как СД 1-го типа, так и 2-го типа. Наибольшая опасность СД, безусловно, связана с осложнениями, развивающимися благодаря его повреждающему воздействию на сосуды. Важное место в этом ряду занимает диабетическая нефропатия (ДН), которая развивается приблизительно у 20,1% пациентов с СД 1-го типа и 6,3% пациентов с СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа диабетическая нефропатия занимает третье место среди причин смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических патологий.

Диабетическая нефропатия представлена комплексом поражений артериол, артерий, клубочков и канальцев почек. ДН характеризуется поражением тканей почек при сахарном диабете, которое приводит к развитию диффузного или узелкового гломерулосклероза, который, в свою очередь, приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Несмотря на имеющиеся успехи в лечении СД, в настоящее время, к большому сожалению, наблюдается рост заболеваемости как СД 1-го типа, так и 2-го типа. Наибольшая опасность СД, безусловно, связана с осложнениями, развивающимися благодаря его повреждающему воздействию на сосуды. Важное место в этом ряду занимает диабетическая нефропатия (ДН), которая развивается приблизительно у 20,1% пациентов с СД 1-го типа и 6,3% пациентов с СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа диабетическая нефропатия занимает третье место среди причин смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологических патологий.

Диабетическая нефропатия представлена комплексом поражений артериол, артерий, клубочков и канальцев почек. ДН характеризуется поражением тканей почек при сахарном диабете, которое приводит к развитию диффузного или узелкового гломерулосклероза, который, в свою очередь, приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Классически принято выделять три стадии диабетической нефропатии: стадию микроальбуминурии (МАУ); стадию протеинурии с сохранной функцией почек и стадию хронической почечной недостаточности (ХПН). Но начальные структурные и функциональные изменения начинают развиваться еще до момента увеличения экскреции альбумина с мочой. Современные достижения в области молекулярной медицины и экспериментальной нефрологии приводят к постепенному увеличению объема знаний о более детальных механизмах развития МАУ и ПУ. И была доказана главная роль в этих процессах подоцитов основных компонентов щелевой диафрагмы клубочков. Существуют работы, которые демонстрируют взаимосвязь роста АУ с функциональными нарушениями в подоцитах. Было показано, что эти

изменения развиваются задолго до момента выявления МАУ и могут обнаруживаться даже при коротком течении СД. Таким образом, подоциты представляют собой интерес для разработки методов торможения развития ДН. Сам подоцит имеет довольно сложное структурное строение, которое обеспечивает обширный набор его функций и приспособительных реакций в физиологических условиях, но, в свою очередь, делает эту клетку очень чувствительной к различным повреждающим факторам. В результате воздействия патогенных агентов (метаболических, токсических, гемодинамических) подоциты подвергаются структурно-функциональным изменениям (данное явление носит название «подоцитопатия»). Явный признак подоцитопатии сглаживание ножек подоцитов с нарушением проницаемости щелевидной диафрагмы, а также гипертрофия и гибель клеток – апоптоз, отслоение подоцитов от гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) со слущиванием их в мочевое пространство и появлением в моче как целых клеток (подоцитурия), так и его структурных белков, например, нефрина. В результате выше описанных процессов происходит уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения). Подоцитопения приводит к еще большему нарушению гломерулярной проницаемости. В том месте, где происходит потеря подоцита, ГБМ оголяется и срастается с капсулой Шумлянского-Боумена. Доказано, что потеря 20-40% подоцитов в клубочке приводит к образованию синехий с капсулой, при потере 40- 60% подоцитов развивается гломерулосклероз, а потеря более 60% данных клеток приводит к необратимому повреждению гломерулярного фильтра с нарушением почечной функции. В настоящее время установлено, что так называемый феномен сглаживания ножковых отростков – это продукт воздействия патогенного фактора на эпителиальные клетки. В результате этого влияния происходит нарушение актинового цитоскелета подоцита с преобразованием его в плотную сеть, что ведет к увеличению проницаемости гломерулярного фильтра за счет смещения

щелевидной диафрагмы и слияния фильтрационных щелей. Данный феномен экспериментально изучен, установлена прямая зависимость выраженности данных изменений со степенью АУ. Согласно современным представлениям, основным барьером гломерулярного фильтра для плазменных белков является межподоцитарная щелевая диафрагма. Была изучена сложная молекулярная организация ножковых отростков подоцитов. Обнаружено, что фильтрационные щели образованы особыми адгезивными соединениями, главным компонентом которых является трансмембранный белок нефрин. Он участвует в связывании с актиновым цитоскелетом подоцитов, а также участвует в формировании межподоцитарной щелевой диафрагмы. При развитии ДН, еще до момента появления ПУ, наблюдаются области деструкция щелевидной диафрагмы, соответствующие участкам сглаженных отростков подоцитов и сниженной экспрессии нефрина. Патогенез диабетической нефропатии. Диабетическая нефропатия развивается под действием огромного ряда причин. Но из всего многообразия механизмов развития ДН наиболее изученными и доказанными являются: метаболические (гипергликемия, гиперлипидемия) и гемодинамические (внутриклубочковая гипертензия, артериальная гипертензия (АГ)).

#### Гипергликемия

Безусловно, одним из самых важных метаболических факторов, инициирующих повреждение почек, является гипергликемия. Существует несколько путей, которые в конечном итоге приводят к гибели клеток. В условиях гипергликемии образуются стабильные продукты гликозилирования (или гликооксидации, advanced glycation end product, AGE, КПГ). В организме может происходить их аутоокисление или взаимодействие с клеточными рецепторами. Восстанавливающие сахара (глюкоза, манноза, G-6-P, фруктоза), содержащие в своей структуре альдегидные группы, взаимодействуют с аминокетонами, которыми обеспечены, например, белки, и приводят к образованию оснований

Шиффа. Дальнейшее химическое превращение, известное как перегруппировка Амадори (Hodge, 1955), оснований приводит к формированию гликозилированных продуктов. В результате изменяются структура и функции белков, что, в свою очередь, приводит к развитию устойчивых повреждений клеток. Конечные продукты гликозилирования приводят к изменению метаболизма основных белков организма (коллагена, миелина, ДНК). В результате гликозилирования структурных белков базальной мембраны клубочков и мезангия происходит нарушение их конфигурации, потере заряда и размероселективности базальной мембраны клубочков, а также торможение метаболизма основных белковых компонентов почечных структур, что сопровождается увеличением объема мезангиального матрикса и утолщением базальных мембран сосудов. Также в почке КПП, образовавшиеся в базальной мембране клубочков, фиксируют на ней альбумин, IgG, что приводит к ее утолщению, отложению в ней иммунных комплексов, которые влекут за собой изменение свойств и структуры компонентов клубочкового матрикса. Гликозилированные белки или цитокины (ФНО $\alpha$ , интерлейкина-1 и др.) Воздействуют на эндотелиальные клетки таким образом, что они усиленно продуцируют различные факторы роста, которые ускоряют процессы пролиферации клеток, что ведет к еще большему развитию ДН.

Еще один механизм повреждающего действия гипергликемии заключается в снижении активности ферментов, которые принимают участие в сульфатировании гепарансульфата (ГС). ГС сосудистой стенки участвует в создании отрицательного заряда эндотелия, обеспечивая при этом антикоагулянтные свойства сосудистой стенки, а также регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток. Неполноценно сульфатированные цепочки ГС, встраиваясь в базальную мембрану клубочка (БМК), не обеспечивают достаточного отрицательного заряда, что приводит к потере зарядоселективных свойств клубочкового фильтра и развитию МАУ. В свою

очередь неполноценно сульфатированные цепочки ГС на эндотелии других сосудов также приводят к повышенной проницаемости мембран и генерализованной эндотелиальной дисфункции. Циркулирующие в крови необратимые продукты гликозилирования оказывают влияние также на липидный обмен. С одной стороны, они гликозилируют липиды, а с другой – вызывают перекисное их окисление. В результате происходит нарушение биологической активности липидов, их транспорта и расщепления в результате их гликозилирования. Это приводит к тому, что в клетки продолжает поступать ЛПНП, несмотря на перенасыщение клеток холестерином. Кроме того, гликозилированный коллаген сосудов приобретает способность связывать в три раза большее количество ХС-ЛПНП, чем коллаген здоровых людей. Walcher D. и соавт. установили, что при связывании AGE со специфическим рецептором для AGE (RAGE) происходит выделение провоспалительных медиаторов в различных типах сосудистых клеток, что вызывает различные микрососудистые и макрососудистые осложнения. Системное повреждение эндотелия при ДН конечными продуктами гликелирования приводит к повышению проницаемости эндотелиального барьера для низкомолекулярных веществ, а также выбросу прокоагулянтных факторов, что провоцирует тромботическую окклюзию капилляров и развитие коагулопатий. Продукты Амадори таким образом нарушают внутривисцеральную гемодинамику, способствуя поддержанию гиперфилтрации. Гипергликемия приводит к увеличению превращению глюкозы через путь гликолиза, что, в свою очередь, увеличивает синтез диацилглицерина (DAG), ключевого активатора PKC в физиологии. В результате активации PKC происходят изменения эндотелиальной проницаемости, экспрессии *сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF)* в ткани, а также активизация и адгезия лейкоцитов.

В патогенезе ДН также имеет место *трансформирующий фактор роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ )*. Было доказано, что в пораженных почках увеличивается образование

данного цитокина. Различные факторы, такие как гипергликемия, АПГ, КПП, активируют образование подоцитами TGF- $\beta$ 1. При стимуляции рецепторов запускается каскад реакций, который в конечном итоге приводит к активации фермента каспазы, что влечет за собой разрушение ядерного материала подоцитов и последующую их гибель. TGF- $\beta$ 1 также способствует экспрессии подоцитами  $\alpha$ 3(IV) коллагена, в результате чего происходит утолщение ГБМ и развивается гломерулосклероза, также увеличивается экспрессия в подоцитах VEGF, который аутокринно увеличивает свою активность и приводит к повреждению почек.

### Гиперлипидемия

Огромную роль в развитии ДН играет гиперлипидемия, которая характеризуется повышением содержания общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), понижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и также приводит к патологии почек. Долгое время этот фактор не брали во внимание, лишь после исследований J.F. Moorhead и J. Diamond гиперлипидемия стала рассматриваться как довольно серьезный нефротоксичный фактор. Таким образом, реализация повреждающего воздействия того или иного фактора будет зависеть от характера взаимодействия генетически обусловленной активности этого фактора и генетически обусловленной восприимчивости к его воздействию.

### ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. Сахарный диабет.



2017; 20(1):

3. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надев А.П., Рогова И.П. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение. Новосибирск: НГТУ; 2008.
4. Томилина Н.Л. Диабетическая нефропатия. Практическая нефрология. 1998;
5. Rabcin R, Fervenza FC. Renal Hypertrophy and Kidney Disease in Diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1996; (12): 217—241.